

第5回科学委員会細胞組織加工製品専門部会

日時 平成25年4月25日(木)

18:00~

場所 PMDA会議室21~25(14階)

<開会>

○中畑部会長 それでは、第5回科学委員会細胞組織加工製品専門部会を開催いたします。
本日はお忙しい中、全員参加していただけるということで、どうもありがとうございます。事務局から委員の出席状況の報告と、資料の確認をお願いします。

<出席状況確認及び配布資料確認>

○吉田事務局長 まず、委員の出席状況から御説明したいと思います。本日、最終的には全員御出席いただけるものと思いますが、岡野先生と間野先生が、20～30分ぐらい遅れるという御連絡をいただいております。また、中村先生、飯原先生も遅れておられます。臨時委員として、佐藤臨時委員に御出席いただいております。科学委員会からは入村先生、山本照子先生に御出席いただいております。

配布資料ですが、座席表と、そのあとに資料の取扱区分表があります。本日の資料は基本的に「その他」ということですので、お持ち帰りいただいても結構です。それに議事次第、資料目録、資料1として「再生医療製品の造腫瘍性評価」ということで、佐藤臨時委員からの資料、そのほかに参考資料1として外部委員の招致についての確認事項、参考資料2として過去に出した専門部会の議論の進め方の資料となっております。また、委員名簿もお配りしております。資料については以上

です。過不足等がありましたらお願いいたします。

○中畑部会長 それでは議題に入る前に、先日開催された親委員会の御報告をしたいと思
います。前回の当専門部会において、外部有識者をお呼びするという議
論をしていただきました。その外部有識者に専門部会で話題を提供して
いただく際のルールの整理を、親委員会の方に求めようということにな
ったわけです。参考資料 1「外部有識者の出席要請に関する確認事項」を
御覧いただきたいと思います。3月18日に開催された第3回の親委員会
である科学委員会において、「外部有識者の出席要請に関する確認事
項」が確認され、ルールが整理されました。そういうこともあり、早速5
月15日に開催予定の第6回細胞組織加工製品専門部会で、先端医療振興
財団の松山先生にお越しいただいて、話題を提供していただくことをお
願いしようと考えております。

<議題1：造腫瘍性について>

○中畑部会長 それでは、本日の話題に入りたいと思います。当専門部会では、これまで
iPS細胞の品質・安全性評価の議論の中で、特に造腫瘍性にフォーカスし
て議論を進めてきました。本日は、国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細
胞医薬部長の佐藤陽治先生に、臨時委員として参加していただき、話題
提供をお願いいたします。佐藤先生はこの分野に造詣が非常に深く、今
までもいろいろ御意見をいただいているわけですけれども、これから意

見を集約していく上で、非常に貴重なお話いただけるのではないかと思います。それでは佐藤先生、早速お願いしたいと思います。

○佐藤陽治臨時委員 今日では再生医療製品、細胞組織加工製品とも言えますけれども、造腫瘍性評価についてのお話をさせていただきます。まず、「造腫瘍性評価における留意点」で一番大事なことは何かということから始めます。一番大事なことはヒトに投与する直前の最終製品、あるいは最終製品を構成する細胞の造腫瘍性が一番の問題になります。要するに、全てのステークホルダーが共有すべき認識というのは、原材料となる幹細胞あるいは細胞の造腫瘍性と、最終製品の造腫瘍性との相関・因果関係というのは、今の段階では解明され切っていないということです。また、相関・因果関係を検討する際には一般論というものは成り立たず、製品ごと、目的細胞ごとに検討されるべきものであるということを認識しておかなければならないと考えられます。

例えば、どういうことか。これは極端な例で、以前も御紹介したことがあるかと思います。「ヒトがん細胞由来株を使った再生医療製品」というものが、アメリカで治験あるいは臨床研究として行われた例があります。これはどういうことか。NT2 というヒトテラトカルシノーマ、悪性奇形腫の細胞株由来の神経細胞を使った脳卒中治療の臨床試験が、FDA の承認の下、実施されております。ただ、

これは残念と言いますか、ヒトでの POC が得られず、フェーズ 2 ま
でで中止になっております。

今日これを御紹介する訳は、24 か月間ですけれども、重大な有
害事象はなく、腫瘍形成も認められていなかったという事実です。

この製品は NT2 というがん細胞由来ですが、レチノイン酸等増殖阻
害剤で処理することによって神経分化を誘導すると同時に、増殖細
胞アポトーシスを誘導するという処置を行っています。そういうこ
とによって、有害事象あるいは造腫瘍性が消されています。これで
も分かりますように、原材料で非常に造腫瘍性が高いものを使って
いたとしても、最終製品でどうなのかということが、結局は大事に
なります。

昨年、厚生労働省が発出した「ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及
び安全性の確保に関する指針」というのが、幹細胞の種類に分けて
5 種類あります。この非臨床安全性試験のところに、造腫瘍性試験
が書かれております。ヒト(自己)体性幹細胞、ヒト(同種)体性幹細
胞、ヒト(自己) iPS(様)細胞の場合ですと、「良性腫瘍を含む腫瘍
形成及びがん化の可能性については、製品の種類や特性、投与経路、
生着部位、対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案して考
察すること。必要に応じて適切な動物モデル等を利用した検討を行
うこと。また、腫瘍形成又はがん化の可能性がある場合には、期待

される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること」と書かれています。

ヒト(同種) iPS(様)細胞、あるいはヒト ES 細胞の指針ですと、似ているのですけれども違います。「最終製品の細胞又は中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与経路、生着部位、対象疾患及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。また、腫瘍形成又はがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること」と書かれています。青で示しましたように、いずれの指針についても、造腫瘍のゼロリスクは求めているということも、注意していただきたい点です。

ちなみに、話が脇に逸れるのですけれども、上の3つの指針では「考察すること」と、「必要に応じて適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと」と書かれていて、下の(同種) iPS(様)細胞あるいは ES 細胞を使った製品では、「適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること」と書かれています。どうしてここが違うのかといいますと、要するにソースの量の問題です。自己体性幹細胞、同種体性幹細胞

は有限寿命ですから、網羅的な実験系が組めないということがあります。あるいは自己 iPS 細胞の場合ですと、セルバンクを作らないまま、臨床に応用することが考えられます。そういった背景があり、「考察すること」として「必要に応じて」という言葉が出てきます。それに対してヒト(同種) iPS(様)細胞、ヒト ES 細胞の場合ですと、原料となる細胞が半永久的な増殖能を持ち、そのバンキングが必須であることから、それは十分な量があるだろうというところで、「検討、考察すること」という記載になっております。

いずれにしろ、ゼロリスクは求めていないということですが、その背景にある考え方は、5 指針に共通する緒言に書かれています。これは非常に長いのですが、非常に大事なので読ませていただきます。

「ヒト幹細胞加工医薬品等の治験を開始するに当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る『未知のリスク』と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身

体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が『新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク』とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で、治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である」。そういうことが書かれております。

この「明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術」という所の「明らかに想定される製品のリスク」というのは、造腫瘍性に関して言えば、例えば未分化 iPS 細胞の残存による腫瘍形成です。「なお残る『未知のリスク』」というのは、造腫瘍性に関していえばどういうものかと言いますと、例えば現在の技術では排除した後でも仕切れない、あるいは検出しようと思っても検出系の性能によって検出限界未満であるという、残存未分化 iPS 細胞による腫瘍形成です。

「造腫瘍性」というのは、漠然とリスクというように考えられますけれども、具体的にその実態は何かを次に説明します。造腫瘍性のリスクの実態には 2 つあります。1 つ目は「腫瘍による物理的な障害」です。もう 1 つは「悪性腫瘍形成」です。物理的障害の場合

ですと、最終製品中への不死化細胞の混入ということで、不死化細胞という意味合いでは未分化 ES/iPS 細胞も含まれます。これによって組織の圧迫等が起こって障害になってしまいます。この場合は腫瘍が良性であっても問題になります。どういうケースかと言いますと、関節や脊髄などで問題になるかと思われれます。もう1つの悪性腫瘍形成の場合ですと、最終製品中へのがん細胞の混入ということになりますので、腫瘍悪性度の最終判断は、病理的検討によるしかありません。テラトーマは良性腫瘍です。それに対してテラトカルシノーマは悪性腫瘍で、これがどちらかということも最終的には重要になってきます。ただ病理的検討によるというところで、機械的に判別ができないということです。

こういったリスクがあってゼロリスクが求められていないというか、現実的にゼロリスクにできない状況で、どういように物事を考えていったらいいかと言いますと、「考慮すべき要素」としては、当該製品を使用しない場合に予想される患者の予後です。先ほどの前文に書かれていたことです。患者の治療機会喪失のリスクを考えなければならないということが1つです。そしてゼロリスクではないので、そのままがいいのかというと、そうではなくて、ゼロリスクにはならないことから、リスク・マネジメント・プランを考えておかなければならないということです。どういうことかと言います

と、フォローアップ計画あるいは外科的除去・化学療法・免疫抑制剤中止等の有効性を考えておく必要があります。

造腫瘍性を製品によって分類しようとしても、大まかに2つに分かれます。すなわち「ヒト ES/iPS 細胞加工製品」の場合と、「ヒト体細胞/体性幹細胞加工製品」の場合です。ES/iPS 細胞加工製品の場合は、原材料の細胞に造腫瘍性があるということになります。ヒト体細胞あるいはヒト体性幹細胞加工製品の場合ですと、原材料の細胞に造腫瘍性がないか、ほとんどないということです。

まずはヒト ES/iPS 細胞加工製品の方に、焦点を絞ってお話させていただきます。造腫瘍性試験としての意義ですが、ヒトでの生着部位での腫瘍形成能を考察する材料として試験を行います。投与するものは目的分化細胞ということになりますが、実際は目的分化細胞だけではなくて、分化の途中にあるような前駆細胞、残存 ES/iPS 細胞、そのほかの目的外の細胞も含まれます。検討しなければいけない事項として、どのくらいヒト ES/iPS 細胞が残存しているか、目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が発生しているか、投与細胞が生着する微小環境において腫瘍を形成するか、この3つが主な検討事項です。

まず1つ目の検討事項である「ヒト ES/iPS 細胞が残存しているか」ということです。これは *in vitro* の試験で評価することが可

能です。例えば、未分化細胞マーカーを使った qRT-PCR、同じく未分化細胞のマーカーの発現をフローサイトメトリーで測ることで、これを評価することができます。

2 つ目の「造腫瘍性形質転換細胞が発生しているか」という検討事項についても、*in vitro* の試験で評価することができます。例えば「細胞増殖特性評価」ということで、既定培養期間を越える培養時の増殖異常を検出することで評価することができます。もう 1 つの例としては、前回、間野先生もお話された「軟寒天コロニー試験」です。これは足場非依存的増殖細胞というものが、悪性形質転換した細胞に特徴的だということで、それを検出する試験系で、こういったもので評価することができます。*vivo* は使えるのかというと、十分高感度ならば *in vivo* 試験でも評価が可能です。

「*in vitro* 造腫瘍性関連試験の性能比較」というのを、私どもはやったことがあります。こういった感じで qRT-PCR、フローサイトメトリーの場合ですと、目的は未分化細胞の検出ということになりますし、軟寒天コロニーの場合ですと、悪性形質転換細胞の検出ということになります。qRT-PCR ですと、我々が網膜色素上皮細胞を使って検討したときには、大体 5 万個に 1 個ぐらいの割合で混入するような、未分化細胞を検出することができました。フローサイトメトリーですと、大体 0.1% ぐらいの混入が検出できます。

軟寒天コロニー形成試験の場合ですと、試験の最初に細胞をばらばらに分散する必要がありますので、ヒト多能性幹細胞には適用できません。というのは、ヒト ES 細胞、iPS 細胞というのは分散誘導性アポトーシスを起こすという特異な性質があり、ばらばらにすると死んでしまいますので、軟寒天コロニー形成試験は使えません。PA-1 というヒトテラトカルシノーマ由来細胞を使って検討した結果、1%ぐらいの混入だったら検出できることが分かっております。

検討事項の3つ目、「生着する微小環境において腫瘍を形成するか」というのは、*in vitro* の試験ではなかなか検討することができず、やはり *in vivo* の試験が非常に大切になってきます。

では、どういように試験をやっていったらいいかといったときに、ガイドラインというものが欲しいわけです。国際ガイドラインとしては1つだけあります。非常に長い名前なので、WHO-TRS878と略させていただきます。この概略は、ヌードマウス等の動物10匹に 10^7 個の細胞を投与して、HeLa細胞との場合と比較してください、観察期間は16週間ぐらいやってくださいということです。

その適用対象を見ますと、実は細胞・組織加工製品ではないのです。生物製剤製造用の動物細胞基材ということです。どういうことかというと、抗体薬や組換えタンパク質を作るときに使うような細胞であって、ヒトに直接打つような細胞ではないのです。2010年

の改訂版では、「患者に移植する『動物由来性細胞』及び『細胞・組織利用製品の原料となる細胞』は対象外」と明記されていて、このガイドラインは細胞・組織加工製品を対象にしていけないということです。つまり、細胞・組織加工製品を対象とした造腫瘍性試験ガイドラインというのは、現在は存在しません。

それでは、WHO-TRS878 では何の造腫瘍性を評価するのか、何のために評価するのか。これは連続継代性細胞株等のセルバンク、均一なセルバンク、そして連続継代性、要するにコンティニアスなセルラインの造腫瘍性の評価をすることです。何のためにこれをやるのかというと、造腫瘍性の変化というのが未知であれ既知であれ、何かのウイルスかもしれませんし、そういったことによるバンクの品質異常が起きていることを検出するために、造腫瘍性評価をしましょうということになっているわけです。

再生医療、細胞治療で問題となっているのは、細胞・組織加工製品の最終製品の造腫瘍性、あるいは最終製品に混入する細胞に起因する造腫瘍性です。ということは、全く対象とする細胞が違っている。こちらは均一集団の造腫瘍性、100%の細胞集団です。これは0.00 何パーセントかよく分からないけれども、混入する細胞に起因する造腫瘍性を検出しなければならないわけです。ごく少数の未分化、造腫瘍性細胞に起因する造腫瘍性を検出するには、WHO のガ

イドラインよりも、よほど高感度な系が必要になってきます。

考えられるのは、「重度免疫不全マウスを用いた造腫瘍性試験系」です。どういうものかという点、日本には国産の NOG マウス (NOD/SCID/ γ C^{null}) というマウスがあって、これには T 細胞も B 細胞も NK 細胞もなく、補体活性もありません。また、マクロファージや樹状細胞の機能もない。ほとんど同じフェノタイプを持つものが少し後に出てきます。これは NSG マウスというもので、Jackson Lab が樹立していますが、ほとんど同じフェノタイプです。そのほかにも SCID/Beige とか、Rag2- γ C double-knockout というのもあります。これも T セル、B セル、NK 細胞が欠失しています。このようなマウスはヌードマウス等の従来の免疫不全動物に比べて、ヒトの細胞や組織の生着性が著しく高いことが分かっており、ヒトがん細胞を高率的に生着させることが可能とされていますし、実際にそういうように使われています。

使われてはいるのですけれども、その合理性や性能については、今は非常に曖昧なところが多いということで、科学的リスク評価のためには、細胞・組織加工製品の造腫瘍性の定量化の方策の検討や標準化がまだまだ必要だと言われています。検討課題としては、検出限界や感度、精度、陽性・陰性コントロール、長期投与細胞数、投与経路、観察期間、あるいは TRS878 でいわれているヌードマウ

スの比較とか、免疫状態の差の影響などがあります。例えば、免疫状態が非常に悪いですから、その免疫状態がどういう生着性に寄与するのかといったことが、検討しなければならない課題として残されているわけです。

「生着する微小環境において腫瘍を形成するのか」というのは、*in vivo* 試験が必要ですが、ごく少数の未分化細胞、あるいは造腫瘍性細胞に起因する腫瘍を検出するには、既存のガイドラインよりも感度が高い系が必要であって、その性能評価というものが今は待たれているところです。

投与部位については、理想論ですけれども、微小環境の影響を見るわけですから、可能ならばヒトでの投与部位に相当する部位に打たなければなりませんし、投与細胞数も可能ならば、ヒトでの投与量の10~100倍、要するに種差や個体差の安全係数を掛けるという毒性学の原則に基づいて、10~100倍打たなければならないということになります。しかし、これをマウスで打つのは非常に難しいという現実もあります。物理的障害を生ずるなどの理由で投与数に限界がある場合、あるいは動物のサイズなどで生ずる理由で投与数に限界がある場合はどうしたらいいかというと、可能ならば投与部位を変えるのではなく、動物とヒトの間の当該投与部位の相対的スケール比に応じて、投与数を調節した方がいい。なぜならば、生着す

る微小環境と投与環境との相互作用による腫瘍形成の可能性を考察することを優先したいからです。iPS/ES に関しては、一応この辺で終わります。

次に「ヒト体細胞(体性幹細胞)加工製品の造腫瘍性試験」について考えてみます。意義は同じように、ヒトでの生着部位での腫瘍形成能を考察する材料です。投与するものは目的分化細胞ですが、当然のように前駆細胞と、ほかの目的外細胞も含まれているはずです。ES 細胞、iPS 細胞と違うのは、残存 ES/iPS 細胞がないということです。検討事項としても、1 つ目にあった ES/iPS 細胞の残存を評価する必要はないのですけれども、そのほかの 2 つ、目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が発生しているか、生着する微小環境において腫瘍を形成するかということが、検討をする必要がある課題として残されています。

ここで少し話題がずれるのですが、**「ヒト体細胞・組織を利用した製品の区分」**の話を、国際比較という形でさせていただきます。日本の場合は最小限の加工が有る無しで区分がされております。最小限以上の加工、例えば培養や活性化、足場との組合せがない場合は、そのまま**「細胞・組織」**と呼ばれており、これを使った行為は**「輸血」**とか**「移植」**と呼ばれているわけです。加工がある場合は**「細胞・組織加工製品」**とか、最近ですと**「再生医療製品」**

と呼ばれています。

アメリカや EU の場合は加工の有無だけではなくて、細胞の使われ方も問題にされてきます。どういうことかというところ、Homologous Use か Non-Homologous Use かというところで分かれています。ドナーにおいての細胞機能と同じ機能を期待して投与することを「Homologous Use」と言って、ドナーでの機能と違う機能を期待して投与する場合を「Non-Homologous Use」と言います。例えば、骨髄の細胞を骨髄の再形成のために使う場合は Homologous Use になりますけれども、骨髄の細胞を軟骨の形成のために使う場合は Non-Homologous Use になります。

アメリカや EU の場合は、最小限の加工があるか Non-Homologous Use かで、薬事の規制がかかってきます。アメリカではそれを「351HCT/P」と言いますし、EU では「ATMP」という言い方をします。この 351HCT/P、ATMP の場合は、製品ごとの販売承認が必要になりますし、日本の場合ですと細胞・組織加工製品の場合、業として製造販売をするならば製品ごとの製造販売承認が必要になります。

問題は「細胞・組織」です。日本ではこれらは移植医療になります。移植医療では造腫瘍性試験なしに患者に投与しているわけです。その背景にある考え方は、造腫瘍性はないだろうというコンセンサスがあるわけです。造腫瘍性がないという経験知があって、造腫瘍

性試験をしていないのです。では、細胞・組織加工製品の造腫瘍性がどうして問題になるかというと、加工が施されているからです。つまり、加工による造腫瘍性細胞の出現、あるいは造腫瘍性細胞の混入の可能性が問題となってくるわけです。ここからは、ちょっとだけ個人的な見解になります。細胞増殖特性解析等で加工による不死化細胞、要するに増殖性獲得の初期段階の発生や混入が否定できれば、*vivo* の試験はやらなくてもいいのではないかという気がいたします。アメリカや EU でも大体似ています。

これは欧米で承認済みのヒト体細胞加工製品ですが、造腫瘍性試験で、*in vivo* の試験をやっているのはこれだけです。よく御覧いただくと、1 件だけ除いて 3 種は同種由来です。どういうことかというと、同種由来製品はセルバンクを作ります。セルバンクを作るということは、先ほどの WHO の試験の目的でお話したように、セルバンクの品質管理をしなければいけないということで、そのためにヌードマウスを使った試験をやっていたわけです。要するにほとんどのケースにおいて、実は非臨床安全性試験としての *in vivo* の造腫瘍性試験をしていないのです。ですから先ほど個人的な意見と申しましたけれども、アメリカでもヨーロッパでも考え方は似ているのかなと思います。

非常に少ないのですけれども、造腫瘍性細胞が発生してくる、あ

るいは悪性形質転換が加工中に起こるのではないかということは、
ペーパーとして出てきています。これをカルチャーしていると、骨
髄由来の間葉系幹細胞の場合に悪性形質転換が起こると論文が
出て、世界は驚いたのです。しかしその後すぐに、これは培養中の
Cross-Contamination だったとって取下げになっています。とい
うことは、どういうことか。こういう論文が話題になって注目され
るといふことは、こういうことが非常に起こらないということであ
ると同時に、このクロスコンタミの話というのは、細胞が悪性形質
転換するかどうかといった問題ではなくて、製造工程管理とか GMP
の問題で、これをしっかりやらなければいけないということです。

「体性幹細胞を用いた治療の腫瘍形成」というのは、世界で1件
だけ科学論文として報告されています。これは毛細血管拡張性運動
失調症患者への神経幹細胞移植医療です。男の子ですけれども、9
歳、10歳、12歳のときにヒト胎児の神経幹細胞を移植されていま
す。それで13歳で脳腫瘍と診断されて、染色体を見るとXXタイプ
ですので、これは移植細胞由来ということです。ただし成人由来の
加工体細胞、あるいは成人由来の加工体性幹細胞の移植による腫瘍
形成を報告した科学論文というのは、少なくとも私が検索している
限り発見できていません。そういうことも先ほどの私の意見の根拠
になっています。

「まとめ」として、細胞・組織加工製品を対象とした造腫瘍性試験ガイドラインというものは、今は存在していなくて、既存ガイドラインである WHO における造腫瘍性試験は、均一な生物製剤製造用細胞基材の造腫瘍性を評価することを目的としており、ごく僅かに含まれる細胞に起因する細胞・組織加工製品の造腫瘍性評価にそのまま転用することには無理がある。そして重度免疫不全マウスを用いた造腫瘍性の定量的評価には、現段階では自前の分析学的評価が必要であって、造腫瘍性試験系は試験系の能力と限界を踏まえて、個別の製品で示すべき目的にかなうかどうかで取捨選択する必要がある。

どういふことかといいますと、懸念の強い製品についてはタイプの異なる試験を幾つか実施して、総合的に判断する必要があります。それでも適切な試験を組み合わせた結果・評価についても、動物あるいは vitro ですので、ヒトでの結果を完全に保証するものでは当然ないわけです。ということで、各種試験法の能力と限界を理解した上でリスク判断をして、リスクマネジメントを立案しておき、ICを受領していくことが、細胞・組織加工製品の臨床応用においては重要だと考えられます。どうも御清聴、ありがとうございました。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。非常に分かりやすく整理していただいたのではないかと思います。ただいまのプレゼンに対しまして、御質問等

ありましたら、是非どんどん出していただきたいと思います。

一応、今まで多くの場合そうだったと思うのですが、最終製品で、例えば腫瘍のリスクがあるかどうかということは、原材料ではなくて最終製品で評価をするという姿勢で来たと思うのですが、その ES/iPS を使った先日から議論しているものにおいては、最初に作った、それも先生のあれだと、自己で使うのか、あるいは他人、幅広くバンクみたいな形で作るかによって少し分ける必要があるということでした。いずれにしても、最初に作った原材料としての iPS 細胞、ES 細胞の造腫瘍性の評価というのも、もちろん最終製品でありますけれども、その段階でもある程度やったほうが良いということになるわけでしょうかね、どうでしょうか。その製品によって違うということにもなるかとも。

○佐藤陽治臨時委員 先生、今日はまだまだ造腫瘍性、話そうと思えばいくらでもお話できるのですが、時間の関係でお話しなくて、最終製品の試験のことだけしかお話ししていないのですが、造腫瘍性試験は大きく分けて2つか、3つに分けられます。どういうことかといいますと、特に ES 細胞とか、iPS 細胞のようにセルバンクを作るような製品に関しては3つあります。原材料の造腫瘍性試験、それから製造工程における製造管理のための造腫瘍性試験、そして一番大事だと申しました最終製品の非臨床安全性を評価するための造腫瘍性試験、3つあります。最初に申し上げた2つは品質管理の問題、そして3つ目が非

臨床安全性の問題ということで、2つか3つに分けられる。

今、中畑先生がおっしゃっていた iPS/ES の造腫瘍性試験というのはどういうふうに医薬品の開発の中でおかれるかといいますと、やはりそれは逆に言いますと、WHO-TRS878 にあるような形。要するに細胞基材、まず最初に原材料となる細胞基材の品質管理のための試験という位置付けになるかと思うのです。そのためには WHO のガイドラインに沿った形で造腫瘍性試験をやって、その造腫瘍性がどの程度の振れ幅にあるかという規格を決めていくことが大切になると思います。もう1つの製造工程における造腫瘍性試験はどういうのかといいますと、要するに、製造工程の中で造腫瘍性細胞がどのくらい含まれるのか。いわゆる1つの純度試験みたいな形になるのですが、そういった形で製造工程のどのステップで、どれくらい造腫瘍性細胞が混ざっているかどうかを評価するための試験としての造腫瘍性試験があります。3つ目が、今ずっと申し上げてきていたような、非臨床安全性試験としての最終製品の造腫瘍性試験です。

これは3つ全てをやらなければいけないというわけではないのですが、それぞれにおいて考え方が違っていて、どういう性能が必要であるかも、またそれぞれによって違うし、打つ場所がどうかと。例えば、品質管理のための造腫瘍性試験の場合ですと、皮下に打てれば、皮下に打っておいて、きっちりと検出感度とか、検出

精度とかいうものを認識しておけば、一定の場所に打つと決めておけば、その場所でどういう性能であるかが把握されていれば、投与部位はそこで決めていいのです。最終製品の場合ですと、できることならばヒトでの投与部位に相当する所に打たなければいけない。状況によっていろいろと試験系が違ってくることになります。

ですから ES/iPS 細胞での造腫瘍性試験というのは、まず最初は恐らく品質管理としての問題としての規格を決めるための試験があり得ます。全てにおいてやらなければならないかどうかはケースバイケースですので、だから全てやらなければいけないかどうかというのは、また別問題だと思います。特に、例えば中畑先生がいらっしゃる CiRA でやらなければいけないかどうかの問題がまずあります。CiRA で行うには、CiRA は細胞供給する所ですけども、要するに製造者ではない。製品の製造者ではないということなのですね。細胞の供給者ではありますけれども、薬事の上での細胞の製造者あるいは製造販売業者に、京都大学でベンチャー作って、そこで医薬品として売るというのだったら製造販売業者になるかもしれませんが、そうではない場合に、京都大学でやる必要があるかということ、恐らくそれはないです。

製造者が京都大学の CiRA から細胞をもらって、その株を自分の会社のセルバンクとして維持するときには、恐らく造腫瘍性試験が、

品質管理のための造腫瘍性試験というものが必要だと思います。これ、すごくややこしいのですけれど、内海先生等うなずいていただいているので。

○内海本部長 今は分かります。3年経ちましたから。

○佐藤陽治臨時委員 当たり前の前提は、非常にその辺の手続が分かりにくいのですが、そういうことであります。

○中畑部会長 それでは、このレジュメに従って、少しずつ議論していきたいと思います。最初の留意点で、「原材料となる(幹)細胞の造腫瘍性」と「最終製品の造腫瘍性」との関係ということで、今もちょっと議論ありましたが、最終的には、相関・因果関係は製品ごとに検討すべきではないかということとです。

その次の、ヒトがん細胞を用いた実際のアメリカで臨床試験、治験が行われて、途中で中断してしまったけれども、がん細胞を使っても、実際は最終製品の安全性が確保できていれば、がん細胞を使った臨床試験も行い得るんだということをお示しいただいたわけです。

○佐藤陽治臨時委員 そうですね。この2ページ目と申しますか、2つ目のスライドの「製品ごと」ということなのですが、例えばiPS細胞の三胚葉系の分化と、iPS細胞というのは半永久的に自己複製能を持っていて、三胚葉系の分化能を持っているものが多能性幹細胞であるというのは定義なのですが、定性的にその三胚葉系に行くのではなく、定量

的にどの程度なりやすいかを見ているようなデータが、ハーバードの研究者たちがやっており、Cell 誌に 2 年前ぐらいに出ているのです。例えば、外胚葉にいきやすい細胞は中胚葉にいきにくい、分化しにくいといった傾向があったりというものがあります。

岡野先生も以前、山中先生たちと共同して、神経細胞にいくときの、要するにこの株は分化抵抗性があるけれども、この株は非常に安全だったというような論文を拝見させていただいたのです。それは全ての最終産物についてそうかということ、そうではないかもしれない。例えば、初期化遺伝子がクロモソームにインテグレートされていて、非常に分化抵抗性、それがずっとだらだら初期化遺伝子を低いレベルでも発現させ続けているようなケースですと、それは造腫瘍性がどんな細胞種についても、最終製品についても高いかもしれないのです。そうではないような場合ですと、例えば神経細胞になりやすいような細胞は、神経を作るときには造腫瘍性はないかもしれないけれども、それを心臓部、心筋細胞を作るときにその細胞を使おうと思ったときには、比較的分化抵抗性がある未分化な状態を保つので、造腫瘍性が出てしまうかもしれないというような問題があります。

そういったところで、やはり最終製品で押さえておかなければならないということに行き着いてしまうと、私は思っています。

○中畑部会長 その点について、何か御意見ございますか。一応、恐らくその最終製品が実際に患者さんに投与される最終製品で、造腫瘍性をきっちり見ておく必要がある。それは、皆さん、御異論がないところではないかと思うのです。

○澤委員 確認なのですが、最終製品というのは結局、患者ごとですよ。になるのか、その辺りも微妙だと思うのですが、一緒に一括して分化誘導していたレベルで何人かに分ければ、それは1回で済むかもしれないけれど、その都度とかいうことになると、その都度の安全性を見る。そこまではいかない。

○佐藤陽治臨時委員 その都度というわけではなくて、例えば自己由来製剤の場合ですと、その都度なんてやられていないので、それはプロセス管理でモデル細胞を作って。患者さんがいない段階で開発が始まっているわけなので、モデル細胞を作って、この製造工程で作られた製品だったら、造腫瘍性はどのくらいですよというような形で提示していくしかないと思います。そのプロセスがどのくらいきちんとコントロールできているかが大事で。

○澤委員 そうすると、もうあらかじめそういうカーブというか、造腫瘍性のデータを取っておいて、それをその都度照らしながらということですか。

○佐藤陽治臨時委員 そうですね。だから、例えばマウスの試験なんていうのは、WHO の場合は16週間で、Geronは1年間ぐらいやっていたんですけど、それは投与後にしか分からない。要するに、この製造プロセスでや

った製品はこれぐらいの造腫瘍性ですよ。それが再現性がどれぐらいありますよということをまず示しておけば、その製造プロセスに従って製造したのだから、造腫瘍性はこのぐらいのはずだというところで議論していく。もし、例えば PCR とかフローサイトだというような試験系が有効だというのなら、それは最終製品についてすぐできますし、試料も少なくてもできるので、特に qRT-PCR なんかは少なくてもできるので、その都度できるかもしれません。その辺は技術的に可能かどうかといったところで、6 か月見なければいけない *in vivo* 試験を全ての製品についてやるのはナンセンスだと思います。

○澤委員 そうすると、そういう試験によって、これから、いわゆるレギュラトリーサイエンスの中で、何が一番有効かということを見極めながらやっていくというイメージですか。分かりました。

○岡野副部長 ですから、iPS セラピーオートグラフトは、やはりヒト幹としてはあり得るかもしれませんが、PMDA としては余りなじまないですよ。もし、そういうことを審査するとすれば、非常に再現性のあるサロゲートマーカーがこういう状況だったら腫瘍化しないというのです。いわゆる、そういった同一性を確保して、それが再現性が十分高ければオーケーと。そうしないと、審査自身が成り立たないですよ。そのように考えて、よろしいですね。

○佐藤陽治臨時委員 データとしてモデル細胞、あるいは同種とか ES だった場合には、

そのまま細胞、同じ原材料使えますので、そういったものについて動物実験をしておいて、このプロセスだったら、このコントロール下でのこのプロセスだったら造腫瘍性はこのくらい、あるいはないですよというような試験をまず出しておいて。実際の製造においては、必要ならば、先生が今おっしゃったようなサロゲートマーカーを使ったような PCR の試験、あるいはそのほかの試験をやって、その規格に入っているかどうかを確認していく必要がある。

○岡野副部長 やはり多分ですね、非常に多くのものの承認まで求めるとなると、オートってなかなか難しいかもしれないと思います。ヒト幹として、例えば網膜色素変性症に関しましては、サロゲートマーカーである程度やっていくということだと思えるのですけどね。承認となると、やはり iPS セルバンクのような所から来て、品質管理された他家移植というのは、やはり分かりやすいですね、少なくともね。

その場合、やはり間野先生の話にあったように、非常にスモールポピュレーションの細胞が後々腫瘍化するという可能性があるとするれば、非常にクオリティのコントロールされた、非常に同一性の担保された集団となると、やはり圧倒的に他家移植のほうが、少なくとも PMDA としてはフィットするような気がするのですが、どうなのでしょう。どう思われますか。やはりある程度サロゲートマーカーで言えるのだったら、自家移植もオーケーだとは。私もちょっとそこら辺は悩むと

ころなんですけど、是非先生の御意見聞きたいなと思って。

○佐藤陽治臨時委員 自己の移植の場合には、まず1つ、利点としては免疫抑制をかけなくていいという点があります。そういったところの利点を使いたいという場合には、それを使わないと、なかなかその疾患の治療が難しいというならば、自己でいくしかないかもしれませんが。

あと、そのコントロール性。普通ちゃんとやらなければいけないのですが、感染性因子の混入が非常に問題になるような場合には、またそれについても自己でやったほうがいいだろうということにはなるかもしれませんが、いずれにしても自己でやる必要が出てくるような場合には、自己でやるしかないというのは現実的にあると思います。同種でいく必要がある場合にはできるだけ、要するに品質管理、同種のバンクの品質管理というのはきちっとやる必要があります。自己の場合ですと、できる範囲内でやる必要があるということですが。

非常に小さなポピュレーションの異常細胞というものが紛れているかもしれないところは確かにあるのですが、それは明らかなリスクではないわけですね。要するに潜在的なリスクではありますけれども。例えば、今の指針の前文、2枚目の一番上、「はじめに」の所に未知のリスクということでありまして、要するに考えられるけれども検出系として検出できないとか、排除できないというよ

うな場合には、それは一律にだから駄目と、未知のリスクがあるから駄目とか、潜在的リスクがあるから駄目ではなくて、やはり疾患の重篤度。この患者さん、例えば余命が1年と考えられるような場合に、例えば5年ぐらいかかる造腫瘍性がいかに問題になるのかというようなこととか、そういうことも含めて考えて、もし腫瘍ができたときにどういう対策を取るのか、外科的な切除ができるのか、対応ができるのかとか、そういったことも含めて考えて、やはり承認していくべきかどうかを考える必要があると考えます。

○中畑部会長 このスライドでいうと、4枚目と5枚目のヒト幹細胞加工医薬品等のこの指針ですね。去年の9月7日に出た。そこでは、先ほど言われたように、造腫瘍性についてもゼロリスクは求めているという、この指針ではそういうこと。だから、最終的には患者さんのリスクとベネフィットが1つと、もう1つは患者さんがしっかりそれを希望するかどうかということの、患者さん側からの治療の選択に委ねられるということになっていると思うのです。そうは言っても、できるだけ限りなくリスクを減らすという努力は当然必要なわけで。これ、あとでまた少し出てきますが、間野先生とのこの前のあれを踏まえて、いろいろ議論していますので。一応そういったことです。

それから、そのほか、造腫瘍のリスクの実態とか、原材料別に製品分類するとか、この辺について。あと、どこに残存している異常細胞をど

うやってリジェクトするかということで、*in vitro* 試験の可能性ということも先ほど言われました。これはこの前、間野先生の所でもある程度出てきました。それから ES/iPS であれば PCR で、あとフローサイトメトリーを活用していけるのではないかという発表でしたが、この辺についてはいかがでしょうか。

あと軟寒天コロニー法も、ものによっては使うと。軟寒天コロニー法の場合は ES/iPS ではなかなかうまく使いにくい。シングルセルにばらばらにすると、そのコロニー、細胞が増殖しなくなってしまうということで。最近いろいろな方法が開発されてますので、この辺についても新しいコロニー法も開発できるのかもしれませんが、その辺はどうですかね。高橋先生、末盛先生、何か意見は。細胞をばらばらにしてアッセイする軟寒天コロニー法も、ES や iPS でも使えるかどうか、最近の方法を使って。

○岡野副部長 ちょっと ES や iPS を医療でそのまま使うわけではないから、ES や iPS が混入していた場合、それを軟寒天コロニーで増殖できるという御質問ですね。

○中畑部長 そうそう。

○末盛委員 ですが、今のコメントを踏まえて言わせていただきますと、いわゆる軟寒天法あるいはその他の培養法で、例えば PCR 法以上の感度が得られるかということ、多分現時点では難しい。それ専用の何か新しい系を開発するのか、ある

いはできるのかというレベルに現状ではなっていると思います。やはり最終製品へのどれくらい混入が許され得るかというか、それ以上の検出感度は取れるかということである。現時点では多分 PCR 法が一番感度は高いのではない。ただ、対象製品の性質によっては検出が困難なケースも出てくるのかもしれない。それは、何をマーカーにして。

○岡野副部長 PCR で何を検出するのですか。Nanog とか Oct4 とか、そういうことですか。

○末盛委員 そうすることになると、最終製品の質というか、性質によっては検出感度が下がる、あるいはノイズが出るとかということもあるかもしれない。そこは最終製品がどういうものかということ。例えば神経系だったら、Sox-2 みたいなものは出ててもおかしくないでしょうから。それと、未分化マーカー検出されましたという、またそれは違う話になるので。しかも、ポジコンといえますか、その最終製品の正常なといえますか、サンプル的なものを置けるかということ、やはりそれも難しい。やはり最終製品の性質、性状に合わせて検出方法は設定せざるを得ない。いずれにしても、最終製品での未分化細胞の混入の程度の検出は当然必要にはなってくるだろう。

○中畑部長 何かありましたか、高橋先生。

○高橋委員 私は、未分化細胞の混入はゼロであるべきだと思っていて。さっき qRT-PCR とフローサイトメトリーが御提案いただいたのですが、それ以外にやはり打つというか、移植する数の分化細胞を抗体で染色して、それを

目で見る。目で見るというか、画像スキャンして、本当に未分化細胞の染色像が 1 つもないかというのは、フローサイトメトリーではなくて、画像診断みたいな感じで検出すべきではないかと思います。

もう 1 つは、ちょっと末盛先生と違う意見になってしまうのかもしれませんが、やはり移植用に分化した細胞を再度 ES/iPS 用のカルチャーに戻して、そのコロニーが増殖してこないかというのは、感度がどれぐらいかよく分からないのですが、見ておくべき項目かなと思います。

○中畑部会長 それ非常にいいアイデアですね。ほかに、この辺については御意見ございますか。

○岡野副部会長 先日、高橋先生から、iPS 細胞としてのクオリティチェックということで、10 項目ぐらい出されましたよね、コロニーの形状とか。間野先生の御提案としてエクソームの解析をするとか、染色体の FISH の結果でアニプロイディがないとか。それは当然、最終標品に関しましても全部やるべきであって。というのは、神経幹細胞として増やしている間にミューテーション入ったら、これ話になりませんので、最終標品に関しての当然エクソームの解析は私どもはやるつもりで、4、5 年後臨床応用しようと思っている。やはり細胞表面抗原とか、高橋さんがおっしゃったような ES 細胞培養条件に関して、iPS 細胞のコロニーが出ないかとか、すごく大事なことだと思うのですけれど。少なくとも iPS 細胞でやった検査というのは全てやって。それプラス、そのプラスはや

やはり iPS 細胞でやった試験に加えて、やはり目的細胞にしたときの造腫瘍性を見ると。

その造腫瘍性を見方をどうするかというのは、佐藤先生がおっしゃったように、実際の臨床で打つコンテクト、微小環境に非常に近いような条件下で、例えばある 1,000 万個の細胞を移植するならば、その 1,000 万個の細胞が *in vivo* に移植して、それが腫瘍を起こさないかと。それを 1 匹の動物でやるのか、いくつに分けていいのか、そこら辺がちょっと考えるところですが、是非、佐藤先生の御意見を伺いたいのですが、いかがでしょうか。多分ね、1,000 万個とかいったらマウスの脊髄に入らないですよ、それ。

○佐藤陽治臨時委員 読みづらい所ありますので。Geron のものですが、これはヒト ES 細胞由来のオリゴデンドロサイト前駆細胞といわれていて、脊髄損傷に適用して、造腫瘍性試験としてはテラトーマ形成、脊髄損傷ラットに製品を投与して 12 か月ということで、テラトーマ形成ないという結論は得られているのですが。どういうふうに行っているかという、これが彼らのデータで、Geron の製品に ES 細胞スパイクして腫瘍形成がどれくらいか。動物で 10 匹中何匹で出ているかみたいな形で、何パーセントの動物で出るかを見ています。ES 細胞をそのまま打ってれば、ほぼ 100% の動物で出るということで、ES 細胞の混入率 10% ぐらいでこれぐらい。5% で出なくなって、1

%でも出ないということです。

これを見た患者団体の人が非常に興奮していて、5%混入していても出ないんだと、興奮して私に言ってきたことがあります。アメリカのその患者団体の方が、Geron の製品はすごいんだと、5%混入していても出ないんだと言っていたのですけれども、いや、それは違うんですよと私は言いました。どういうことかということ、Geron 社の説明は、これで確かに 200 万個の ES 細胞の移植では高確率で腫瘍ができるけれども、同数の製品の移植時にはテラトーマ形成はなかったと。この結果を外挿して、ヒトでも最終製品の造腫瘍性はないと判断するならば、同数の細胞をヒトに投与できるでしょうけれども、同種移植と異種移植は等価であるはずがなく、種差の安全係数も確実に単純に外挿してよいものではなく、要するに最終製品の造腫瘍性は ES 細胞の 1/200 万未満と錯覚してはいけませんよと申し上げました。

この試験系の感度を見ますと、要するに 10%、20 万個の ES 細胞が混ざっていないと、その造腫瘍性を検出できないぐらいの程度です。10%です。10%混じっていないと検出できないのです、この系は。つまり、腫瘍ができなかったという結果は、科学的にいうと、最終製品の造腫瘍性は ES 細胞の 1/10 未満でしたということにすぎないのです。

ここ、逆にこの試験系は 10^5 の 5 乗個、5% の ES 細胞ないし造腫瘍性細胞の混入があっても検出できない。混入の可能性のある ES 細胞ないし造腫瘍性細胞のヒト体内での影響は分からないということで。ちなみに HeLa 細胞のヌードマウスでの TPD_{50} 、50% の動物で腫瘍が形成するような細胞の量が 3×10^4 個です。要するに、HeLa ですら 3×10^4 個で半数のヌードマウスで腫瘍ができるのに、この試験系は 10^5 個あっても検出できない系なのです。これで本当に投与していいのかというのは思いますが、妥当性については、ほかの純度試験とかいろいろやっていますので、そういった関係でこれでもいいだろうというような判断をしています。

どういふことかといいますと、今の御質問なのですが、感度の問題があつて。要するに、これで彼らはものすごい数の動物をやっているのですね。1 点で 100 匹くらいずつやっている。彼らは、確か記憶は定かではないのですがものすごい数やっている。彼らの発想は、数やれば検出できるだろうと。今も先生がおっしゃったように、要するに 1 匹では検出できなくても、100 匹やれば検出できるだろうというような発想なのですが、それは実は違っていて。

どういふことかという、例数を増やして信頼性が上がるのは、検出感度、検出限界以上のサンプルの測定値の信頼度は上がりますが、検出限界未満のサンプルを何回測定しても、何匹測定しても検

出できるはずがありません。要するに、我々は可視光線を検出しますが、紫外線を何度浴びても、では紫外線が見えるようになるかという見えるようになりませんよね。それと同じで、何匹測っても同じなのです。統計学的に意味のある例数で充分であって、検出限界未満のものは測れない。だから、この系では何匹やってもナンセンスなのです。ということで、要するに統計学的に意味のある匹数だけで構わなくて。もし少ない、検出限界を下げたければ検出系を改良しなければいけない。

○岡野副部長 これはヌードマウスですね。

○佐藤陽治臨時委員 ヌードラットです。

○岡野副部長 ヌードラットですね。相当 NK セルアクティビティが高いわけですね。

少なくとも NOD/SCID ぐらいでやらないと話にならないですよ。

○佐藤陽治臨時委員 あと、その NK の活性が高いといったところがまた 1 つ問題です。

これ、非臨床安全性試験で考えるときに、要するに逆に高度の重度の免疫不全マウスの場合ですと、T も B も NK もない。だから、その場合ですね、患者さんで T も B も NK もないような患者さんはいるという話です。特に、自己由来の場合では免疫抑制剤入ってないですよ。ということは、T も B も NK もいるんです、マクロファージいるんですね。としたときに、NOG マウスで本当にいいのかというのが、問題です。

○岡野副部長 もちろん、だからヒューマン-ヒューマンの免疫環境を持った動物というのは今のところいないわけですよ。作ろうとしている人はいますけども、そんなものを全部の試験に使うというのはちょっと非現実的で。だから、最も感度の高い状況が NOD/SCID でやった場合ですよ。だったら、一応 allo だと免疫抑制剤打ってますから、ある程度免疫抑制、免疫が落ちている状況ではありますけど、ヒューマン-ヒューマンの絶対ミミックするものではないから、結局分からないですね。これ、ヒューマン-ヒューマンの環境を。

○佐藤陽治臨時委員 分からないと言ってしまうと、全ての非臨床試験が分からないことになってしまう。

○岡野副部長 いやいや、分からないのですが、少なくともヌードラットでやって、要するに、免疫拒絶されるような系で腫瘍化しないというのはかなり乱暴な話で。少なくとも NOD/SCID でやると、ものすごいセンシティブティが高く、実際の臨床よりセンシティブティが高いような条件で合格すれば、合格としてみなしていいのではないかと思うのですけれどね。

○佐藤陽治臨時委員 それはそうです。ただ、NOD/SCID、NOG で出てしまったときに、ではそのまま駄目と言えるかどうかというのも、実はまた1つ問題です。そのときに、やはり免疫の状態とかも勘案しながら、安全性を見ていかなければいけないということになってくることも。要する

に、免疫状態が非常に落ちている NOG マウスでゼロ、だから必ず NOG マウスでゼロでなきゃいけないと、そのハードルを決めてしまうと、それをクリアするのはものすごく大変な話になってしまって。かなり純度が高いようなモデルをしないと、今の先生方のほうが非常におかしいと思うのですが、例えば、一定方向の1つの細胞種に分化誘導をかけたときに、それでは 0.00000001%までの混入率にできるかという、なかなか今の技術では難しいのが現実です。また、それも測定できるかという、難しくって問題なのです。要するに、NOG で検出できなければ、まあいいですけど、では NOG でネガティブでなければならないという、それはハードルが高すぎるかもしれないというのは、個人的に思います。

○中畑部会長　そうですね、そこは非常に難しい問題で。ただ、ネズミとヒトというものすごく離れた種差での検証をしているわけですね。だから、そのときには当然免疫はできるだけ働かないようにした系でないと、そもそもヒトの細胞自身が着かないことになりますので。それで開発されたのが NOG、今現時点で一番良いのは NOG とされているわけです。確かに先生おっしゃるように、NOG であれだけ免疫が全て T も B も、それからマクロファージの機能も悪いし、おまけに補体もずっと低いと、補体の活性もないと、NK も NK 活性もないという、一番究極の免疫不全の動物を使っているわけですので。そこで、もし僅かに何か異常が出たとしてどう判断するかと

いうのは、ちょっとまた別のクライテリアを作る必要があるかもしれませんけれどね。

○間野委員 コメントというよりは、むしろ初歩的な質問なのですが、iPS を作るために導入した遺伝子が完全になくなったときでも iPS でいられ続けるのでしょうか？それとも導入遺伝子の発現が一定のレベル以下に落ちてしまうと、iPS 状態ではなくなるのですか？

○高橋委員 ちょっと確認なのですが、バンクというか、ストック化しようとしている iPS 細胞を作るための技術は、一旦遺伝子を複数個入れて、そのあと iPS 細胞になった後は、自動的というか、増殖依存的に全部抜け落ちてしまうシステムです。なので、一旦 iPS 細胞になった後は、その入れた遺伝子がない状態で未分化を維持します。先ほど、多分 qRT-PCR で検出という話で出ていたのは、この iPS 細胞が内在性で、ゲノムからコードされている特異的な遺伝子を検出することで、100 万個に 1 個とか 10 万個に 1 個の細胞を検出しようというお話だったと思います。

そういう遺伝子を検出すれば、未分化細胞がないと言えるのかということに関しては、1 個のマーカータとちょっと不安かもしれないとは思いますが。iPS 細胞でも全部の細胞が、例えば Nanog 遺伝子を発現しているわけではないので、そういったところですり抜けてしまう可能性もありますから、2 つ、3 つ見たら理想的かなと思います。

○間野委員 ということは、つまりさっきの質問に関しては、導入遺伝子の発現がなくな

った後も、iPSはiPSでいられ続けるということですね。

○高橋委員 はい。

○間野委員 そうすると、例えばPCRで導入cDNAのORF部分が残っていないというのは全然十分条件ではなくて、未分化性を保っている細胞が一定の割合である可能性を、何か別の方法で排除する必要があるわけですね。

○高橋委員 恐らく、分化させた後に未分化が、未分化の細胞が混入しているのと、私たちが入れた遺伝子がインテグレーションされて起こるリスクというのは、恐らく別もので。インテグレーションされた遺伝子が怖いのは、例えばきちっと神経に分化した後に、またプラスミドが再活性化されて変な腫瘍を作るとか、もしくはもう一旦iPSに戻るとかというようなリスクが出てくると思います。

○間野委員 ごく僅かに存在する細胞分画を何かの遺伝子の発現で高感度に検出するというのは、現実的には厳しいような気がします。

例えば私どもの遺伝子ゲノムの中には、タンパクコードするエリアが1%ちょっとしかないですが、RNAになってるエリアというのは恐らく過半数存在します。ゲノムの50%以上が、何らかの形で転写されているわけです。今はまだその機能が分からないわけですが。そうすると例えば、Nanogのゲノム上の相補鎖が転写されているとRT-PCRで偽陽性になるかもしれません。だから、さっきおっしゃっていたような、造腫瘍性アッセイみたいなのがどうしても必要になるのではないですかね。

○岡野副部長 はい、そう思います。ORFが残っているような iPS クローンって問題外で。

○間野委員 問題外ですね。

○岡野副部長 残ってないもので問題なのは、神経に分化させたつもりが神経に分化しきれないで残存しているとかいうのは、何よりもそれが問題で。一見神経のようになったのにもかかわらず、リポリングが不完全でまたそれが腫瘍化してしまうと、いろいろなことがありますので。1つは、恐らく分化誘導するじゃないですか。分化誘導して、例えば神経系なら、ES や iPS で絶対発現しなくて、神経でしか発現してないようなマーカーを持った細胞が 100%のピュリティであるかどうかは、フローサイトメーターとかで調べることに。あるいは、そういったような細胞だけポジティブにソーティングしてくるとか、それはとても大事なところだと思います。そういった細胞を、集団を最終標品として造腫瘍性を検討するとするしかないなど、最近思っているのですけれどね。

○佐藤陽治臨時委員 おっしゃるとおりだと思うのですが、結局は実際測ってみると、検出限界とか、その検出系のアッセイ系性能で決まってしまうのです。要するに、Lin28 を使っているというのは、もう既に Oct だと 1 桁検出限界が上なのですね。Nanog だと、もう 1 桁上とか、そういうことになってしまうのです。では、Nanog と Oct を使って、では意味があるかということ、なかなか非常に難しい。だから 5 万個に 1 個

とかの、あるいは 10 万個に 1 個とかだったら Lin で検出できるけれども、それ以外を使う。それをすくうために Oct を使っていいかという、Oct だと検出感度がもっと 10 倍ぐらい悪い、Nanog だと 100 倍ぐらい悪いというようなマーカーを使ってしまうことになるので、そこが難しいところです。

○岡野副部長 いや、だから神経に分化したときだけ、ポジティブに出るものだけを選んでくるとかいうふうに。

○佐藤陽治臨時委員 また、それも検出限界の問題があって。要するに、モレキュラバイオロジーとか、バイオケミストリーの世界では、恐らく 99% であれば、ほぼ 100% といっていいと思うのですけども。

○岡野副部長 いやいや、でも先生ね、その検出限界以下の細胞を相手にするのではなくて、検出限界以上のポジティブのものだけをポジティブセレクションすれば、一応は変な細胞の混入はかなり少なくなりますよね。どちらか分からないような細胞はゼロなのか有るのかということ、それは怪しいのだけど、本気でこう。

○佐藤陽治臨時委員 ポジティブセレクションをしてくださいというお話ですね。

○岡野副部長 そうですね、ネガティブセレクション。

○佐藤陽治臨時委員 ネガティブ、要するに、要らない目的外細胞というか、有害な細胞がいるかどうか、いないという証明にはあんまりならない。

○岡野副部長 だから、そこで、ある程度はネガティブセレクト。ネガティブ アンド

ポジティブセレクションをすると、相当。それを使って造腫瘍性を見て。それ以上やりようはないと思うのですけどね、現代の科学で。

○佐藤陽治臨時委員 もう1つ考えられるのは、ネガティブ・ポジティブの話、セレクションの話なのですが、要するにポジティブの集団を少し除いてあげた段階でアッセイすると、要するに目的外の細胞の顔つきが分かるかもしれないというのは、ちょっと考えております。

○岡野副部長 ええ、分かりました。

○間野委員 あと、イエスかノーかと綺麗に分かれる造腫瘍アッセイ系でないことも問題です。

○岡野副部長 どのアッセイですか。

○間野委員 例えば、ヌードマウスに繊維芽細胞をただ普通に打って、3 か月ぐらい置いとけば、必ず小さな腫瘍が立ち上がってきます。だから、どれぐらいのタイミングで評価するのがアッセイ系として適切なのかということの感覚コンセンサスがないと、机上の空論になりかねない。

○中畑部長 そうですね。何かほかに意見がございますか。

○尾崎委員 基本的な考え方なのです。私、門外漢なので、このような発言させていただくのですが。今日の佐藤先生のお話で、最初の所で、造腫瘍性についてのゼロリスクはもともとは求めていないとありました。ただ、化学療法剤がある、そして化学療法剤は必ず造腫瘍性活性を持っている。けども、使われているし認可もされているという現状があります。ここでは「どの程度のリスク

だと許されるのか」を議論するべきなのではないかと思っています。

PMDA の方にお聞きしたいのは、化学療法薬の安全性試験で造腫瘍活性の
アッセイはどのようなことをやっているのか。例えば、ヌードとか NOG を使
ってやっているのか、そんなようなことも伺いたいと思っているのですが。

○中畑部会長 どなたか答えられますか。

○中畑部会長 この NOG なんかを打つのが異種の移植、だから細胞を使ったアッセイとし
てがんなので。

○尾崎委員 がんがしやすい動物ということですが。

○中畑部会長 がんがしやすいわけではなくて、人の細胞を受け入れやすいという。

○尾崎委員 細胞移植の場合はそうなのですけど。

○中畑部会長 そうそう。

○内海本部長 今、具体的なのは上げられないのですが、一般的な考え方で、今日非常に
大事なお話をいただいたのが、このスライドでいうと 5 枚目になるので
す。今日、佐藤先生が何度も念を押されたのは、佐藤先生決してネガテ
ィブな発言されてないのですね。それで、なお残る「未知のリスク」と、
それから患者さんが「新たな治療機会を失うことにより被るリスク」、
これはやはり抗がん剤の場合、常に考えるわけですね。どんなものも、
そういうことで考えていますので、先ほど、例えば生存期間が 1 年しか
ないような疾患を被っている方に対して行う治療でしたら、そのときには
今のような議論をまた超えたところの議論になると思うのです。ただ、

そのときに、そのリスクというのは一体どれくらいかを、ここで皆さん方が議論していただく。ゼロリスクはここで考えることではないと。

具体的な名前控えますが、今いろいろな社会情勢がある中で、緊急的に用意しなくてはいけない医薬品があったとしますね。それが発がんのリスクがあったとすると、それは非常に発がんというのはまた厄介で、ものすごい高感度でやったときに出なかったからノーリスクかというわけではないですよ。それも加味して、だけど、やはり今、非常にパンデミックのようなことがあるとしたら、これが必要だという考え方を常にしています。

この中で、先ほど来、最終製品と、また今日も佐藤先生に分けていただいたのですが、品質で担保しなくてはいけないのと、最終製品で患者さんに使うときのリスクというのを少し分けていただいて、そのリスクをどこまでここで見積もらなくてはいけないか。少しそういう数字的な考え方を提示していただくと、それは、いわゆる薬事法が改正されようが何されようが、基本的に承認する審査の中ではそういう考え方をしますから、その議論をどこかの段階で。疾患によってこういう場合の想定だったらこうということになるのだろうと思います。決してゼロリスクではないです。今、先生の御指摘の抗がん剤だけではなくて、ほかの世界でもそういうことがあります。

○間野委員 それに関して、この前私が発表したときのデータでお話したのですが、例え

ば、BRAF の変異がある皮膚がんの患者さんに BRAF 阻害剤を使うと、10%以上の頻度で別の皮膚の扁平上皮がんが出る。でもそんな副作用があってもそのまま薬剤としては承認されるわけです。それはもとの疾患が致命的だから。一方、例えば免疫不全症の患者さんに IL2 受容体の遺伝子を入れた骨髄移植をすると、20%の方に急性リンパ性白血病が出たことは大きなトラブルになる。それは、もとの疾患が致命的ではないからですね。やはり常にリスク・ベネフィットで、致命的な疾患の場合にはそのバリアは少し下がるというのが、現実的だと思いますね。

○尾崎委員　そういう意味で、抗がん剤の閾値について、どの辺の閾値だったらいいのかという辺りの見方、抗がん剤だったらどんな見方をしているのかを知りたいのですが。

○本田再生医療製品等審査部次長　抗がん剤に関してのがん原性試験について御質問いただいた件なのですが、抗がん剤ということであれば、現在はがん原性試験は求められていないということで、通常の動物を使ったものも、そういったヌードマウスを使用したものも必須とはされていないということでございます。

○中畑部会長　その欧米での状況というのを見ても、造腫瘍性試験を純粹に評価するような、まだ細胞療法において造腫瘍性を評価するような試験は、現実には実際ないことを佐藤先生お示しいただいたわけです。だから言ってみると、この部会である程度のたたき台を作って、それに応じて日本では行

っていくという形になるのではないかと思うのです。

○岡野副部長 結局、時間がたたないと出来ない腫瘍というのがあるではないですか。

そうすると、NOG マウスは結構死にますよね。そうすると、やはり半年ぐらいはコンスタントに生きてくれる動物でないと困るということで、NOD/SCID はどうなのですか。

○佐藤陽治臨時委員 NOD/SCID は胸腺腫ができるのですが、NOG はできないのです。NOG のほうがむしろ生き延びます。

○岡野副部長 そうですか、長生きをする。

○佐藤陽治臨時委員 はい。

○岡野副部長 では、例えば NOG マウスで 3 か月とか 6 か月とか、やはりその辺が妥当な落としどころではないかと思うのですけれども。アメリカの FDA はヌードラットで 7 か月などと言っていますよね。だから、先ほど言った NK アクティビティが非常に高いことを考えると、それだけでは問題のような気がします。

○佐藤陽治臨時委員 確か Geron は 1 年やっているのです。WHO のガイドラインですと、今、16 か月ぐらいです。我々も NOG でやってみると大体 16 か月ぐらいで、HeLa 細胞だけしかやった経験がないのですが、HeLa 細胞ですと大体安定するという形で、腫瘍が出来るマウスは腫瘍が出来るし、出来ないマウスは出来ないというような感じですが、HeLa でそんな感じです。

○岡野副部長 それはあれですか、もともと NOG マウスは NOD/SCID プラスでコモン γ^{C¹⁰¹¹} のノックアウトですね。そうすると、要は、それをクロスしていく過程で胸腺腫を起こす遺伝子が除かれたということなのですか。

○佐藤陽治臨時委員 なぜか理由は分からないのですが、胸腺腫がなくなるのです。NOD/SCID の場合は、要するに、変な自発的な疾患が起こってしまうことでそのバックグラウンドが問題になってくるのですが、NOG の場合にはそれが全くないのです。むしろ長生きをします。

○中畑部会長 NOG を開発した担当者として、最初の開発段階ではやはり 1 つのメリットが、胸腺腫が出来ないというのは非常に大きいメリットです。NOD/SCID の場合は、やはり胸腺腫でかなり死んでしまうということです。ですから、NOD/SCID に比べると NOG のほうがずっと長生きをするという、胸腺腫が原因で起こるあれがないということで。なぜ胸腺腫が出来なくなったかということの詳しい検討はしてありませんが、いずれにしても、そういうことが証明されている。

○岡野副部長 まだ 1 つの参考的な考え方として、NOG マウスを使って 3 か月ないし 6 か月の。

○中畑部会長 そうですね。

○岡野副部長 それで臨床で打つと同じぐらいの細胞を、インテンシブに移植するというのは 1 つの考えですよ。

○中畑部会長 そうですね。

○岡野副部長 *in vitro* でキャラクタライゼーションをしなければいけないということは *in vivo* なのです。両方あると思うのです。恐らく CiRA でやる検査は *in vitro* なのですよね。コロニーの形状とか、エクソーム解析を含めて。それぞれのを分化細胞にしてからのものは各機関でやると。当然、それは iPS 細胞で求められたクオリティ以上に目的細胞にした、その目的細胞の造腫瘍性は当然見なければいけないと。そうすると、これは免疫不全動物に移植するしかない。そうすると、それは NOD/SCID より NOG のほうが高感度なので臨床に使える。例えば 100 万個を移植するのだったら 100 万個を何とか、いわゆるその病巣部位に近いような環境の所に入れて、3 か月なら 3 か月見て、造腫瘍性がなければ。それは今言えるベストサイエンスに近いのではないかと思うのです。

○佐藤陽治臨時委員 3 つ試験があると申し上げた最初の原材料の品質の評価の場合には、多分 NOG でもヌードでもよくて。2 つ目の製造工程評価の場合には、NOG がベストだと思います。何と言おうと NOG だと思います。要するに、純度試験ですから感度が高ければ高いほどいいということで、絶対にベストチョイスは NOG だと思うのですが、3 つ目の非臨床安全性試験としてのモデルとして NOG が最適かどうかというのは、やはりその製品あるいはそのソースとなる細胞の由来などによるかと思えます。ですから、NOG がベストだというのはなかなか言えない

のではないかという気はいたします。どのように選んだらいいかということも、まだ分からない状態です。それはこれから明らかにしていかなければならない課題かと、そのように思っています。

○末盛委員 結局、未分化細胞あるいはそれに近い増殖性を持っているような細胞の残留試験は、多分ある程度の感度では組んでいけるのかなと。ただ、最終製品自体が持っている造腫瘍性のようなものをどうアッセイするか、できるかということに関しては、結局、どういった細胞組織を作りました、どういった移植をしますかということによっても当然千差万別になってきて、こう言うてはあれですが、こういう方法でやりましょうということは現段階で余り議論する意味がないのかなと。

それと、NOG を使うのかということで造腫瘍性を見たときに明白に危険でないならば、その段階で臨床へいった後に、こういった調製、こういった分化誘導をしてピュリファイした細胞をこのように移植したときに、では、動物試験、前臨床試験では異常でなかったけれども出ますよと。そういった辺りで、前臨床のデータと臨床移行後の安全性の評価のデータを、ある意味蓄積していかないと、議論が恐らくできていかないのかなと。もちろん、やるべきことはやった上でということにはなりますが。現状、その妥当性を言うことが難しいということになると、まず、最低限これだけは見ましょうというようなその考え方、やり方というよりは考え方ということで、ガイドラインというか、モデル的なものを出していくというのが、現状の我々の知識の

範囲でできる最上のことではないかとは思いますが。

○中畑部会長 その辺はかなりコンセンサスではないかと思うのですけれども。

○豊田委員 今の話とちょっと関連するのですが、今、造腫瘍性という、総合的に一緒に考えるとなかなか難しいところがあるのではないかと。せっかく前回の間野先生とか今回の佐藤先生で、造腫瘍性で今求められる試験法としてどういうものがあるのかということ項目ごとに挙げていただいているので、そういったもので分かること、分からないことを整理した上で、あとは例えば臨床のリスクとそれを兼ね合わせて、こういったリスクの患者さんに対してはここここが必要だとか、ここここです十分だとか、あるいは、ここまで求めるというようなところで総合的に判断するという方向でいくというのが1つあるのかなと。でないとなかなか。全部を求めるとどこかが欠けたり、という制限がなくてなかなか決断が先に進まないこともありますので。その分、今、末盛先生がおっしゃったように、臨床と兼ね合いながらやっていく。例えば最終的にするのであれば、移植した患者さんの最期までいって病理解剖までして、最終的にその細胞がどうなったかという、そこまでのフォローアップということで、フォローしていくということがいいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○佐藤陽治臨時委員 例えばシート状の製品だったとした場合に、ブタで非臨床試験をやって、非臨床試験というより薬力学的試験といいますか、非臨床のPOC試験をやってかなりの有効性が出ているようなもので、では、

このシートをネズミに貼り付けられるかということ、到底貼り付けられないわけですね。そのときにこのシートの造腫瘍性をどうやって評価するのかといったときに、要するに、ばらばらにせざるを得なかったりする、あるいは、本当に小さなピースをマウスの心臓に貼り付けるかどうかという話になって。それで何が分かるかというと、また非常に難しい問題があるのです。要するに、ばらばらにして皮下に打って、造腫瘍性細胞がないのなら、そこそこの non-clinical の POC があるのだったら打ってもいいだろうという判断は多分できると思うのです。

要するに、必ず非臨床の造腫瘍性試験を iPS/ES 細胞由来の製品でも絶対にやらなければいけないということは多分なくて。それはまた、non-clinical の POC でどれぐらいの成果が出ているのかとか、要するに製品の態様です。どういう性状のものなのかなどというのも兼ね合わせて考えたときに、必要かどうかと。だから、絶対に NOG マウスを使って、あるいはヌードマウスを使った非臨床安全性試験としての、最終製品の造腫瘍性試験をやらなければいけないというわけでも多分ないと思います。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○中畑部会長 まだ議論が尽きないところはあるのですが、時間も大分過ぎてきましたので、一応この辺で議論を打ち切りにしたいと思います。一応、造腫瘍性についてはいろいろな角度からかなり議論をしてきましたので、また今後、これからまだ続くとは思いますが、また一旦、部分的にしてもまとめるような方向で考えていきたいと思っています。

○岡野副部会長 結局、患者さんによってリスク・ベネフィットも違いますし、移植する細胞数も違いますし、加工の方法も違うと。高橋政代さんのような網

膜色素上皮で全部の細胞が見えて1万個程度のと、1,000万個ぐらいドーンと移植しなければいけないのとで大分違いますので、やはりコンテキストによって違うということだけは認識して、調べる方法にはこんな方法があるというのを情報提供すると。今日、何らかの結論を出すのだったら、そこぐらいはこういう方法だよと、必ずしもここまでやらなくていい場合もあるけれども、こういう方法で調べることはできませんという情報の提供はしておいたらどうでしょうか。

○中畑部会長 今日の議論で最終的にまとめるところまでいかないと思います。一応、そのたたき台に相当するものを作りはじめるという程度だと思しますので、今後もまた引き続き議論をしていきたいと思えます。また次回は、最初に御案内したように、松山先生にプレゼンをしていただくこととなります。その中でも、恐らく造腫瘍性なども少し出てくるのではないかと思います。今後も引き続き議論を深めていきたいと思えますので、よろしくお願いたします。一応、本日の議論はこの辺にしたいと思えますが、どうしてもという御意見は何かございますか。

○坂本再生医療製品等審査部長 事務局からもう1つ御報告をさせていただきたい点がござります。口頭で、資料はありませんが2点あります。

1点目です。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 点目です。PMDA のホームページ上で再生医療製品関連の情報について情報提供しておりますことは、以前御報告しましたが、最近では4月19日に情報の更新を行いました。新着情報の所にあります。最近の細胞・組織加工製品の薬事戦略相談を行うためのチェックポイントというものも出しておりますし、マスターファイル関係の通知や事務連絡も掲載しておりますので、必要に応じて、適宜、参考にしていただければと思っております。何か御不明な点等がありましたら事務局までお問合せいただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。ほかに何かございますでしょうか。

○吉田事務局長 まず、次回の会合の御案内をさせていただきます。今回は第6回ですが、5月15日の10時からです。次々回ですが、第7回は、7月16日の18時からということで御予定を空けさせていただいております。その他の日程調整については、非常に多忙な先生方ですのでなかなか調整が困難なことになっておりますが、これからも可能な限り速やかに日程を確定したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それから、先ほどお配りいたしました一枚紙ですが、これはかなり

重要な情報も入っておりますので、この場で回収させていただきたい
と思います。今から事務局が回収してまいりますので、申し訳ありま
せんがそういう形でよろしくお願いいたします。事務局からは以上で
す。

<閉会>

○中畑部会長 遅くまでどうもありがとうございました。本日の専門部会はこれで終わりに
したいと思います。どうもありがとうございました。